

世界知的所有権機関

国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

Kanzlei Dr. Volker

Opposition against EP 0 901 786

Opponent: Janssen Pharmaceutica NV

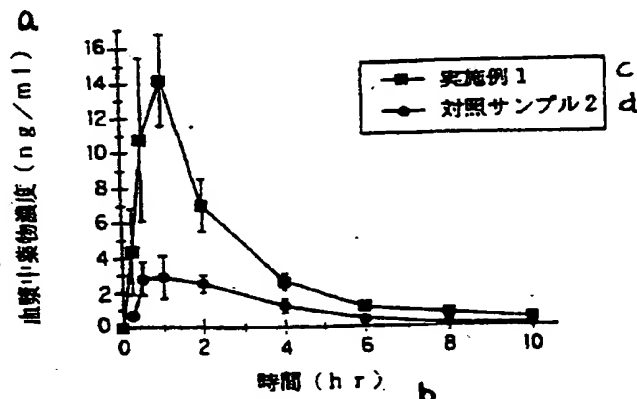
Our Ref.: 573-1

D 10

(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, 47/30	A1	(11) 国際公開番号 WO96/19239 (43) 国際公開日 1996年6月27日(27.06.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02611 (22) 国際出願日 1995年12月20日(20.12.95) (30) 優先権データ 特願平6/318580 1994年12月21日(21.12.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 矢野克彦(YANO, Katsuhiko)[JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市内瀬戸16番地51 Shizuoka, (JP) 梶山篤司(KAJIYAMA, Atsushi)[JP/JP] 〒425 静岡県焼津市五ヶ堀之内382番地3 Shizuoka, (JP) 山崎 繁(YAMAZAKI, Shigeru)[JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市内瀬戸701番地 Shizuoka, (JP) 伊藤直樹(ITOHI, Naoki)[JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市駿河台2丁目11番地15 Shizuoka, (JP) 迫 和博(SAKO, Kazuhiro)[JP/JP] 〒425 静岡県焼津市東小川4丁目7番7号 Shizuoka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。

(54) Title: SOLID COMPOSITION WITH IMPROVED SOLUBILITY AND ABSORBABILITY**(54) 発明の名称** 溶解性及び吸収性が向上した固体組成物**(57) Abstract**

A solid composition with improved solubility and absorbability which comprises an extremely hardly water soluble drug having a solubility of 10 µg/ml or below and being in the form of an amorphous substance, a polymer base and a nonionic surfactant and, when dispersed in water, forms fine particles having a particule size of 1 µm or below and containing the extremely hardly water soluble drug sustaining the amorphous form. In the solid composition, the extremely hardly water soluble drug exudes from the fine particles, thus enabling improved absorption of the drug via the digestive tracts.



a ... Plasma drug level (ng/ml)

b ... Time (hr.)

c ... Example 1

d ... Control Sample 2

(57) 要約

溶解度10 μg/ml未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を液体に分散したときに、非晶質を保っている超難水溶性薬物を含有する粒子径1 μm以下の微粒子を形成することを特徴とする、溶解性及び吸収性を向上した固体組成物に関する。本発明固体組成物は、微粒子から超難水溶性薬物が溶出して、超難水溶性薬物の消化管からの吸収が改善される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EE	エストニア	LS	レソト	RS	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GE	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	SR	スリナム
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IT	イタリア	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CC	中東アフリカ共和国	JP	日本	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KZ	キルギスタン	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NL	オランダ	US	米国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム

明 細 書

溶解性及び吸収性が向上した固体組成物

技術分野

本発明は、溶解度 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたものの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物に関する。当該固体組成物は、水、緩衝液等の液体に分散されるとき粒子径 $1 \mu\text{m}$ 以下の安定な微粒子を形成することにより、超難水溶性薬物の溶解性の向上、及び超難水溶性薬物の消化管からの吸収性の向上を可能にしたものである。

背景技術

難水溶性薬物は、消化管内における溶解度も低いので胃腸等の消化管から吸収されにくいのが一般的である。

また、難水溶性薬物には溶解度が pH に依存するものがある。例えば、酸性領域（胃内 pH ）では溶解度が高いが、弱酸性～弱アルカリ性領域（腸内 pH ）では溶解度が低いものもある。そして、消化管内の pH は個人差があり（特に胃内酸性度）、食事にも影響されることから、難水溶性薬物のバイオアベイラビリティに大きなバラツキが生じる場合がある。

従って、難水溶性薬物は生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）の低い場合が多いので、消化管内に相当する広範囲な pH 領域、例えば、 pH 1～8 の領域における薬物の溶解性を改善する製剤加工が必要となる。

これら難水溶性薬物の溶解性及び吸収性を改善するためには、①粉砕により薬物を微細化する方法、②高分子基剤と共に固体分散体を形成する方法、③シクロデキストリン類と共に可溶性複合体とする方法等が一般的に知られている。

粉砕により薬物を微細化する方法では、微細化できる大きさに限界がある。

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

2

また、微細化した薬物を水に分散した場合、粒子が凝集する、あるいは水に濡れにくい等の欠点を有する。

高分子基剤と固体分散体を形成する方法（特開昭56-110612号、特開昭54-2316号、特開昭54-46837号公報等）では水に分散したとき溶解度は一時的に高くなる。しかし、微粒子を形成しないため一定時間経過後に薬物が析出して溶解度が低下する欠点を有する。また、固体分散体中の薬物濃度が高いときには、高分子基剤の溶解性が低下して経口投与では十分な吸収性を示さない欠点等を有する。

シクロデキストリン類との可溶性複合体を形成する方法では、複合体形成が薬物の構造等に依存するため、薬物によっては複合体を形成しないことがある。

これまで難水溶性薬物の代表例としてニフェジピンに関する数多くの研究が報告されている。本発明者らは、ニフェジピンと比較して溶解性に劣る難水溶性薬物を超難水溶性薬物の範疇に分類した。本明細書では、具体的にニフェジピンより低い溶解度、すなわち $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の難溶性薬物を超難水溶性薬物と定義する。このような薬物について溶解性を改善したりバイオアベイラビリティーを改善する方法は知られていなかった。

発明の開示

本発明者らは超難水溶性薬物の溶解性及び吸収性に関し鋭意研究を行った結果、溶解度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を水等の液体に分散させるとき、長時間にわたって超難水溶性薬物を非晶質に保つ、粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下の安定な微粒子を形成することにより、消化管吸収に優れる固体組成物を提供できることを見出し本発明を完成させるに至った。本発明による固体組成物は、従来の固体分散体で見られた固体分散体の溶解速度の低下や一定時間経過後に薬物の析出に伴う溶解度の低下を改善するものである。

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の固体組成物に含有される超難水溶性薬物が生体内に吸収されるまでの機構を図1を用いて詳説する。

本発明の固体組成物10を経口投与した場合、消化管内において胃液、腸液等の液体が固体組成物の内部に浸透して、当該固体組成物の溶解に伴って微粒子12が形成する。その後微粒子12に含有される超難水溶性薬物が、胃液、腸液等の液体に溶出する。溶出した超難水溶性薬物は、胃粘膜、腸粘膜等の消化管粘膜より吸収される。

また、超難水溶性薬物、高分子基剤及び界面活性剤の各々で溶解度が異なるので、微粒子12の組成は固体組成物10の組成と異なる。すなわち、微粒子12では固体組成物10と比べて、超難水溶性薬物の割合が大きくなり、高分子基剤及び界面活性剤の割合が小さくなる。固体組成物としては、高分子基剤に超難水溶性薬物を分散することができない程度に超難水溶性薬物の濃度が高い組成であっても、微粒子としては存在しうる。

ここで、微粒子に含有される難水溶性薬物が結晶であるかまたは非晶質であるかは、微粒子の粉末X線結晶回折により回折ピークの有無により判断することができる。

なお、図1では図示する便宜上、固体組成物10を粉末または粒状物とした。しかし、固体組成物が粉末または粒状物である必要はない。

また、微粒子の形成工程は内用固形製剤の崩壊を含む。ここで、「崩壊」とは、内用の成形製剤が消化管などの液中で崩れ、少なくともその構成粒子にまで分散する現象をいう。崩壊は、必ずしも活性成分、例えば、超難水溶性薬物の完全な溶解を意味するものではない。

本発明で使用する超難水溶性薬物としては、その溶解度が温度が37℃である、水、第1液または第2液に対して10 μ g/ml未満であれば特に制限されない。当該溶解度は、37℃の条件下、水、第1液または第2液のいずれかに対して満足していればよい。当該溶解度は5 μ g/ml未満である

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

ことが好ましく、 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満であることがさらに好ましい。また通常薬物が小腸付近で吸収されることが多いことに鑑み、第2液に対する溶解度が $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の薬物が好ましく、 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の薬物がさらに好ましく、 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の薬物がさらにより好ましい。

また、当該超難溶性薬物が非晶質の状態で高分子基剤及び非イオン性界面活性剤とともに構成される固体組成物を液体に分散させるとき、前記固体組成物は粒子径 $1\mu\text{m}$ 以下の微粒子を形成するものである。このとき溶解度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満のものが非晶質を保つので好ましい。

また、本発明で使用する超難水溶性薬物は、一般に製剤化に用いられる塩でも良い。

なお、固体組成物を分散させる液体に関しては、水は無胃酸症または老人の胃液、第1液は通常のヒトの胃液、第2液は通常のヒトの腸液についてのそれぞれのモデルである。ここでいう第1液及び第2液は、日本薬局方第十二改正崩壊試験法に規定されている。第1液は、塩化ナトリウム 2g 及び塩酸 7.0ml に水を添加して 1000ml にしたpHが約1.2の水溶液である。第2液は、 0.2M リン酸二水素カリウム水溶液 250ml 及び 0.2N 水酸化ナトリウム水溶液 118ml に水を添加して 1000ml としたpHが約6.8の水溶液である。

またここでいう溶解度は、薬物が固形の場合には粉末とした後、溶媒中に入れ、5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶ける度合いをいう。

本発明で使用する超難水溶性薬物の種類は特に制限されない。例えば、抗潰瘍剤、精神神経用剤、抗腫瘍剤、抗生物質、利尿剤、中枢性神経用薬、催眠鎮静剤、抗不安薬、抗てんかん薬、解熱鎮痛消炎剤、興奮剤、覚醒剤、抗パーキンソン剤、骨格弛緩剤、自立神経剤、鎮けい剤、強心剤、不整脈剤、血圧降下剤、血管拡張剤、抗脂血症用剤、循環器官用薬、呼吸促進剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤等が挙げられる。

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

超難水溶性薬物の好ましい具体例としては、ガストリン拮抗作用を有し、抗潰瘍剤として作用するベンゾジアゼピン誘導体が挙げられる。例えば、PCT/J P 91/01720（国際公開番号WO92/11246号）、PCT/J P 94/01094等に記載されるベンゾジアゼピン誘導体が挙げられる。

他の具体例としては、バソプレッシン拮抗剤であるベンズアゼピン誘導体を含むものが挙げられる。例えば、縮合ベンズアゼピン誘導体（PCT/J P 94/01183号等）及びベンズアゼピン誘導体（PCT/J P 94/01409号等）、ベンゾジアゼピン誘導体（PCT/J P 91/01720（国際公開番号WO92/11246号））が挙げられる。

本発明で使用する高分子基剤としては、薬学的に許容され、かつ、超難水溶性薬物を非晶質状態で分散することができるものであれば特に制限されない。例えば、水溶性高分子または腸溶性高分子が挙げられる。

水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば信越化学、商品名 TC-5、メトロース90、メトロース65SH）、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば日本曹達、商品名 日曹HPC）、メチルセルロース（例えば信越化学、商品名 メトロースSM）、ヒドロキシエチルセルロース（例えばハーキュリーズ・ジャパン、商品名 NATROSOL）、ポリビニルピロリドン（例えばビーエーエスエフジャパン、商品名 コリドン）、マクロゴール（例えば日本曹達、商品名 日曹ポリエチレングリコール#6000）等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースが挙げられる。

腸溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート（例えば信越化学、商品名 HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば信越化学、商品名 信越AQOAT）、カルボキシメチルエチルセルロース（例えばフロイント産業、商品名 CMEC）、酢酸フタル酸セル

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

6

ロース（例えば和光純薬、商品名 CAP）、メタアクリル酸コポリマー類（例えばRohm Pharma、商品名 オイドラギットL、オイドラギットS、オイドラギットL30D-55）等が挙げられる。

高分子基剤の配合量は、超難水溶性薬物1重量部に対して0.5～20重量部であり、好ましくは1～10重量部、さらに好ましくは1～5重量部である。この理由としては、配合量が0.5重量部未満では、薬物を非晶質化するに至らない場合が多いからである。一方、20重量部を越える場合では、製剤の容量が大きいため服用しづらく実用上、好ましくないからである。高分子基剤は1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

本発明で使用する非イオン界面活性剤としては、例えば、脂肪酸エステル、エーテルが挙げられる。ただし、これらに限定されるものではない。

脂肪酸エステルとしては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル（シュガーエステル）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステルが挙げられる。エーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ブロックポリマー型エーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテルが挙げられる。これらの中では、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ブロックポリマー型エーテルが特に好ましい。

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、例えば、水素添加ヒマシ油ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン水素添加ヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（20E.O）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（5E.O）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50（HCO-50）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が挙げられる。

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、例えば、ポリソルベート40（ツイーン40）、ポリソルベート60（ツイーン60）、ポリソルベート65、ポリソルベート80（ツイーン80）、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（20E. O）が挙げられる。

ブロックポリマー型エーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレン〔160〕ポリオキシプロピレン〔30〕グリコール（プルロニックF68）、ポリオキシエチレンオキシプロピレンセチルエーテル（20E. O 4P. O）が挙げられる。

非イオン性界面活性剤の配合量は、超難水溶性薬物1重量部に対して0.1～3重量部であり、好ましくは0.2～1.5重量部、さらに好ましくは0.25～1.25重量部である。この理由としては、配合量が0.1重量部未満または3重量部を越える場合には、液体に分散したときに微粒子が生成し難いからである。非イオン性界面活性剤は1種または必要に応じて2種以上混合して使用することができる。また、非イオン性界面活性剤は、超難水溶性薬物と高分子基剤と共に固体分散体を生成する際に添加してもよい。また、超難水溶性薬物と高分子基剤との固体分散体を生成した後に、非イオン性界面活性剤を添加してもよい。

本発明で使用する超難水溶性薬物、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤の構成比は重量比として、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤＝1：（0.5～20）：（0.1～3）である。好ましい構成比は、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤＝1：（1～10）：（0.1～3）である。好ましくは1：（0.5～20）：（0.25～1.5）であり、さらに好ましくは1：（1～10）：（0.25～1.5）である。

また、水、緩衝液等の液体に分散したときの微粒子については、超難水溶性薬物、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤の構成比は重量比として、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤＝1：（0.01～1）：

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

(0.1～0.5)であることが好ましい。さらに好ましい構成比は重量比として、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤＝1：(0.1～0.6)：(0.1～0.4)である。

本発明の固体組成物は、超難水溶性薬物、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を溶媒に溶解または懸濁し、得られた溶液から減圧乾燥、凍結乾燥、噴霧乾燥等により溶媒を除去して得られる。得られた粉末または粒状物はそのままでも使用できるが、製剤的に許容される賦形剤を添加し、経口用製剤として通常知られている細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等に製剤化しても良い。

また、本発明の固体組成物を水に分散し、必要に応じて賦形剤を添加して、経口用液状製剤を得ることができる。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の固体組成物に含まれる薬剤が吸収されるまでの機構を示す。

図2は、実施例1の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図3は、比較例1の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図4は、対照サンプル1の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図5は、実施例1及び対照サンプル1の固体組成物をイヌに経口投与したときの血漿中薬物濃度を示す。

図6は、実施例1及び対照サンプル2の固体組成物をイヌに経口投与したときの血漿中薬物濃度を示す。

図7は、比較例5の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図8は、比較例6の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、比較例、実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明をこれらに限定するものではない。

なお、粒子径の測定には、堀場製作所製の粒度分布測定装置 LA-910 を用いた。また、実施例、比較例及び実験例に用いた薬物について、pHが約6.8の緩衝液である第2液に対する溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) を表1にまとめる。

表1

各種薬物の第2液に対する溶解度

化合物名	溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
YM022	0.0041
YM087	1.8
ニフェジピン	10

実施例1

1-[2,3-ジヒドロ-1-(O-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(m-トリル)ウレア(以下、YM022という。) 1g、高分子基剤として作用するヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC2910;信越化学工業製、商品名 TC-5E) 3.5g、及び非イオン性界面活性剤として作用するポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(日光ケミカルズ製、商品名 HCO-60) 0.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し固体組成物の粉末を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は結晶ではなく非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散し、粒子径0.1~1 μm の微粒子を得た。この粒子径分布を図2に示す。

図2で、特定の粒子径を有する粒子の体積平均径の相対分布を棒グラフで示し、累積分布を曲線で示す。その粒子の体積平均径の相対分布は左側の縦

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

軸に示す。また、粒子の体積平均径の累積分布は右側の縦軸に示す。なお、累積分布の表記方法は、図3、図4、図7及び図8についても図2と同様である。

比較例 1

比較例1の固体組成物は、非イオン系界面活性剤を含有しないことが実施例1の固体組成物と異なる。

YM022 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し、固体組成物の粉末を得た。粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。得られた粉末を精製水に分散し粒子径を測定した。この粒子径分布を図3に示す。粒子径は、2~100 μ mに分布して、1 μ m以下の微粒子は生成しなかった。

実施例 2

4'-[(2-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d][1]ベンゾアゼピン-6-イル)カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド(以下、YM087という。) 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、次いで溶解液を噴霧乾燥し、固体組成物の粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM087は非晶質であった。さらに得られた粉末を第12改正日本薬局方崩壊試験法第2液(pH6.8)に分散し、粒子径0.1~1 μ mの微粒子を得た。

比較例 2

比較例2の固体組成物は、非イオン系界面活性剤を含有しないことが、実施例2の固体組成物と異なる。

YM087 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し、

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

固体組成物の粉末を得た。得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM087は非晶質であった。さらに得られた粉末を第12改正日本薬局方崩壊試験法第2液（pH6.8）に分散して粒子径を測定したところ20 μ mを中心とする2～300 μ mの微粒子であり、YM087においても比較例1で示したYM022の場合と同様に1 μ m以下の微粒子の生成は認められなかった。

吸収性の比較

実施例1で得られた固体組成物の粉末及び以下に示す対照サンプルの粉末を使用し、経口投与時の吸収性を比較した。対照サンプル1の固体組成物の粉末はYM022を含有するが、YM022が結晶であり非晶質ではないことのみが実施例1と異なる。対照サンプル2では、比較例1で得られた粉末に崩壊剤を加えた。

対照サンプル1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 35g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5gを精製水450gに溶解し、これにYM022 10gを加え乳鉢で粉碎処理し、さらにホモミキサーで攪拌し分散液を得た。この分散液をナノマイザー（ナノマイザー社製）で2500kgf/cm³の条件で5回処理し、得られた懸濁液を噴霧乾燥し粉末を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は結晶であった。得られた粉末を精製水に分散し粒子径を測定したところ、0.1～1 μ mであった（図4）。得られた粉末10g及び崩壊剤8gを混合し常法によりYM022を40mg含有する180mgの錠剤を製した。

対照サンプル2

比較例1で得られた粉末1.8gに崩壊剤1gを加え、乳鉢中での混合と32メッシュの篩いでの篩過を3回繰り返し、混合粉末を得て対照サンプルとした。

実験例 1

YM022が120mg含有するように実施例1または対照サンプル1の固体組成物の粉末をイヌに経口投与した。実施例1で得られた固体組成物の粉末600mgのカプセル充填品または対照サンプル1の錠剤3錠をビーグル犬5頭に経口投与し、所定時間毎に採血した。次いで、血漿中のYM022濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定し、薬動学的パラメータを算出した。5例の平均についての結果を表2及び図5に示す。図5において、バーは標準誤差を示す。

表 2

イヌに経口投与したときの薬動学的パラメーター

投与試料	Cmax (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)
実験例 1	114.3	305.5
対照サンプル1	N.D.	0

ここで、Cmaxとは、最高血漿中濃度をいい、AUCとは、血漿中濃度曲線下面積をいう。N.D.とは、検出限界以下であることを示す。

結晶状態のYM022を用いた対照サンプル1は1μm以下の微粒子となった。しかし、血漿中の薬物濃度は検出限度以下である。従って、YM022を結晶状態で微細化するだけでは、消化管からの吸収は向上しないことが確認された。

実験例 2

YM022が10mg含有するように実施例1または対照サンプル2の粉末をカプセルに充填し、ビーグル犬4頭に経口投与した。そして、所定時間毎に採血し、血漿中のYM022濃度をGC/MSで測定し、薬動学的パラメータを算出した。4例の平均についての結果を表3及び図6に示す。図6において、バーは標準誤差を示す。

表 3

イヌに経口投与したときの薬動学的パラメーター

投与試料	Cmax (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)
実験例 1	16.2	35.4
対照サンプル 2	3.4	10.7

実施例 1 は本発明の固体組成物である。これに対して、対照サンプル 2 は従来の高分子との固体分散体法で調製し、非イオン性界面活性剤を含まない。実施例 1 は、対照サンプル 2 と比較して、Cmax（最高血漿中濃度）で 4 倍以上、AUC（血漿中濃度曲線下面積）で 3 倍以上の値を示した。すなわち、非イオン性界面活性剤を含有することにより、吸収性が顕著に向上することを示した。

実験例 3 吸収性の維持（懸濁液の安定性）

実施例 1 で得られた固体組成物の粉末を精製水に分散して、懸濁液を調製した。調整してから 3 日目及び 7 日目にラット 3 匹に経口投与し、血漿中濃度を測定し、吸収性の変化を確認した。調整後の期間により、Cmax、AUC の有意差は認められなかった。

実験例 4 溶解度の維持

YM022 換算で 0.1 g 相当量の実施例 1 または比較例 1 で得られた粉末に精製水 50 ml を加え、振盪器で 1 時間振盪した後、超遠心器（50,000 rpm, 30 分）にかけ、その上澄み液を採取した。次に得られた沈殿物に精製水 50 ml を加え、振盪器で 30 分振盪した後、超遠心器（50,000 rpm, 30 分）にかけ、その上澄み液を採取した。さらに得られた沈殿物に同様の処理を行い、上澄み液を採取した。採取したそれぞれの上澄み液は高速液体クロマトグラフィーで YM022 の濃度を測定した。

表 4

上澄み液中のYM022濃度 ($\mu g / ml$)

振とう回数	1回目	2回目	3回目
サンプル			
実施例 1	4. 8	4. 0	4. 0
比較例 1	3. 5	1. 2	1. 2

比較例 1 の固体組成物は 2 回目以降の上澄み液中の YM022 濃度が低下する。これに対し、実施例 1 の固体組成物は YM022 濃度がほとんど低下していない。

これは比較例 1 の固体組成物では水溶性高分子の溶解に伴って超難水溶性薬物の溶解度が低下したためと考えられる。一方、実施例 1 の固体組成物では、水中で微粒子を形成することにより溶解度が維持されていると考えられる。

実験例 5 微粒子の組成

実施例 1 で得られた固体組成物の粉末 2. 5 g を精製水 200 ml に加えマグネットスターラーで 1 時間攪拌し、懸濁液を得た。この懸濁液を遠心器で 3,000 rpm、5 分遠心し沈澱物を分取した。さらに残りの懸濁液を超遠心器で 5,000 rpm、30 分遠心し沈澱物を分取した。以下同様に表 5 に示した遠心条件で遠心し沈澱物を分取した。

得られた各沈澱物を乾燥後、高速液体クロマトグラフィーで含有する YM022 量を測定した。また、赤外吸収スペクトルを測定し、YM022、TC-5E、HCO60 の吸収ピークの比率から沈澱物中のそれぞれの成分の比率を算出した。この結果を表 5 に示す。

表 5

遠心条件		比率 HPLC	比率 IR	組成比 (薬物：基剤：界面活性剤)
3,000rpm, (900G)	5min	2.3 9	-----	-----
5,000rpm, (2,500G)	30min	1.9 4	1.8 5	1 : 0.5 4 : 0.3 1
10,000rpm, (10,000G)	30min	1.5 2	1.4 9	1 : 0.1 9 : 0.3 0
50,000rpm, (250,000G)	30min	1.5 6	1.3 9	1 : 0.1 2 : 0.2 7

比率は含有する超難水溶性薬物 (YM022) に対する各沈殿物の重量比を示した。

ここで、Gとは重力加速度を意味し、1 Gは 9.8 m/s^2 に相当する。

得られた沈殿物はいずれも3成分の混合物である。HPLCの結果では、沈殿物の重量は、YM022の1.5～2.4倍であった。なお、前述したが、TC-5Eは、高分子基剤として作用するヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、HCO-60は非イオン界面活性剤として作用するポリオキシエチレン硬化ヒマシ油である。

比較例 3

実験例5の微粒子の組成比測定結果に基づいて以下の組成の粉末を調製し、分散液中の粒子径を測定した。YM022 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.2g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.3gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し粉末を得た。得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ2～60 μm の微粒子であり、1 μm 以下の微粒子の生成は認められなかった。

比較例 4

比較例4で用いる界面活性剤は、非イオン性ではなく、カチオン性である。

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

16

YM022 1 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5 g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.5 gをジクロロメタン・メタノール混液（8：2）に添加し、この溶液を噴霧乾燥し粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ、3 μ m以上の粒子であり、カチオン性界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウムでは1 μ m以下の微粒子の生成は認められなかった。

実施例3～5

実施例1と同様の方法で、下記の組成（重量比）を有する固体組成物の粉末を得た。

表6

	実施例3	実施例4	実施例5
超難水溶性薬物	1	1	1
高分子基剤	8.5	3.5	3
界面活性剤	0.5	0.3	3

ここで、超難水溶性薬物としてはYM022を用い、高分子基剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E）を用い、界面活性剤としてはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO60）を用いた。

粉末X線回折法で測定した結果、得られた各粉末中のYM022は非晶質であった。さらにこれらの粉末を精製水に分散し、粒子径0.1～1 μ mの微粒子を得た。

実施例6

YM022 1 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5 g、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（ポリソルベート80；関東化学社製、商品名Tween80） 0.5 gをジクロロメタン・メタノール混液（8：2）に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し粉末を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径0.1~1 μ mの微粒子を得た。

実施例7

実施例7では、固体組成物が粉末散剤であり、製剤助剤である乳糖をも含む。YM022 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.5gをメタノールに溶解し、溶解液を流動層で乳糖45gに噴霧造粒し粉末散剤を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径0.1~1 μ mの微粒子を得た。

実施例8

実施例1で得られた固体組成物の粉末をカプセルに充填しカプセル剤を得た。

実施例9

実施例1で得られた固体組成物の粉末200gにクロスカルメロース等の崩壊剤160gを混合し、常法により打錠しYM022を40mg含有する360mgの錠剤を得た。

比較例5

比較例5では、溶解度が10 μ g/mlであるニフェジピンを用いた。ニフェジピン 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に添加し、この溶液を噴霧乾燥し粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のニフェジピンは非晶質であった。しかし、この粉末を精製水に分散した後には、ニフェジピンが結晶化していた。

さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ、1~1

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

0 μm に分布した。粒子径のメジアンは4 μm であった。この粒子径分布を図7に示す。

比較例6

比較例6では、比較例5と同様にニフェジピンを用いた。ただし、界面活性剤を用いなかった。ニフェジピン 1 g及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 3 gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に添加し、この溶液を噴霧乾燥し粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のニフェジピンは非晶質であった。しかし、この粉末を精製水に分散した後には、ニフェジピンが結晶化していた。

さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ、5~100 μm に分布した。粒子径のメジアンは20 μm であった。この粒子径分布を図8に示す。

産業上の利用の可能性

本発明の固体組成物は、溶解度10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を液体に分散したときに、粒子径1 μm 以下の安定な微粒子を形成することにより、超難水溶性薬物の消化管からの吸収を改善する。

本発明では、超難水溶性薬物が微粒子の形成後も非晶質を保つので、その溶出性が良好に保たれる。

また、超難水溶性薬物は微粒子を形成するまでの工程及び微粒子を形成しからの工程で溶出するので、超難水溶性薬物を液体に分散してから長時間、例えば3~7日またはそれ以上に渡って溶解度を維持することができる。すなわち、本発明の固体組成物を液体に分散したものは長時間にわたって安定に保持することができる。

WO 96/19239

PCT/JP95/02611

19

請求の範囲

1. 溶解度 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する溶解性及び吸収性の向上した固体組成物。
2. 当該固体組成物を液体に分散したときに、非晶質を保っている当該超難水溶性薬物を含有する粒子径 $1 \mu\text{m}$ 以下の微粒子を形成することを特徴とする請求の範囲 1 記載の固体組成物。
3. 当該溶解度が、温度が 37°C である、水、第 1 液または第 2 液に対する溶解度である請求の範囲 1 記載の固体組成物。
4. 当該固体組成物が、1 重量部の当該超難水溶性薬物、 $0.5 \sim 20$ 重量部の当該高分子基剤及び $0.1 \sim 3$ 重量部の当該非イオン性界面活性剤を含有する請求の範囲 1 記載の固体組成物。
5. 当該高分子基剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して $1 \sim 10$ である請求の範囲 4 記載の固体組成物。
6. 当該非イオン性界面活性剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して $0.25 \sim 1.5$ である請求の範囲 4 記載の固体組成物。
7. 当該微粒子が、1 重量部の当該超難水溶性薬物、 $0.01 \sim 1$ 重量部の当該高分子基剤及び $0.1 \sim 0.5$ 重量部の当該非イオン性界面活性剤を含有する請求の範囲 2 記載の固体組成物。
8. 当該高分子基剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して $0.1 \sim 0.6$ である請求の範囲 7 記載の固体組成物。
9. 当該非イオン性界面活性剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して $0.1 \sim 0.4$ である請求の範囲 7 記載の固体組成物。
10. 当該高分子基剤が、水溶性高分子及び陽溶性高分子から選択される 1 種または 2 種以上を含有する請求の範囲 1 または 7 記載の固体組成物。

WO 96/19239

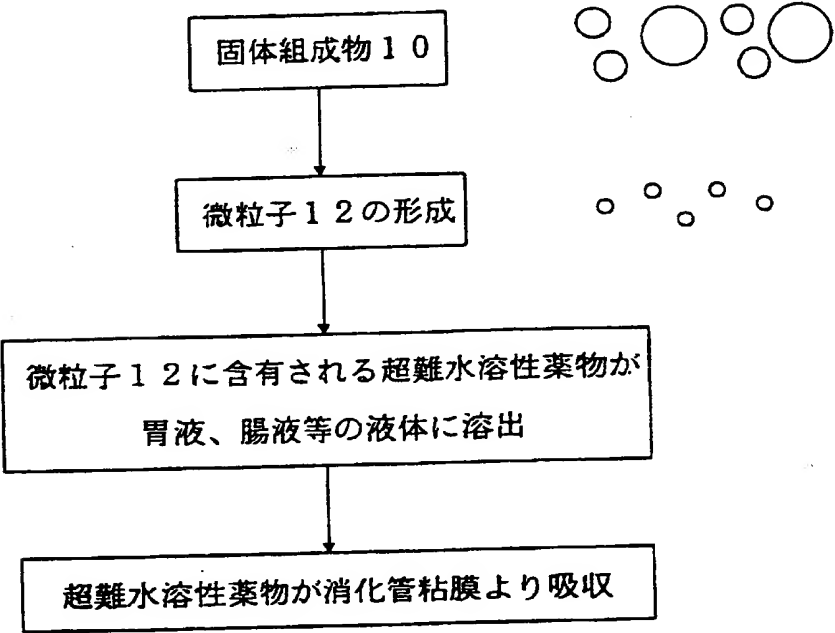
PCT/JP95/02611

11. 当該水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースから選ばれた1種または2種以上を含有する請求の範囲10記載の固体組成物。

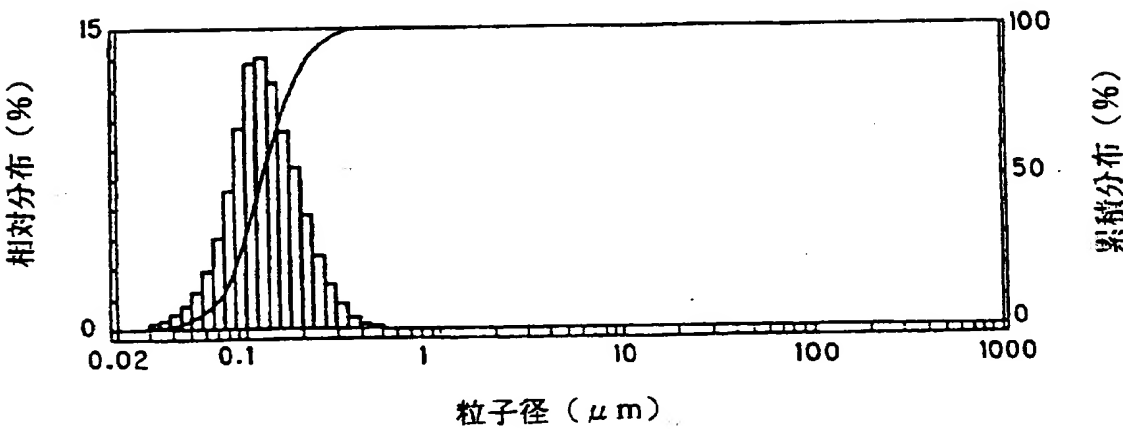
12. 当該非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールから選ばれた1種または2種以上を含有する請求の範囲1または7記載の固体組成物。

1 / 4

第 1 図



第 2 図

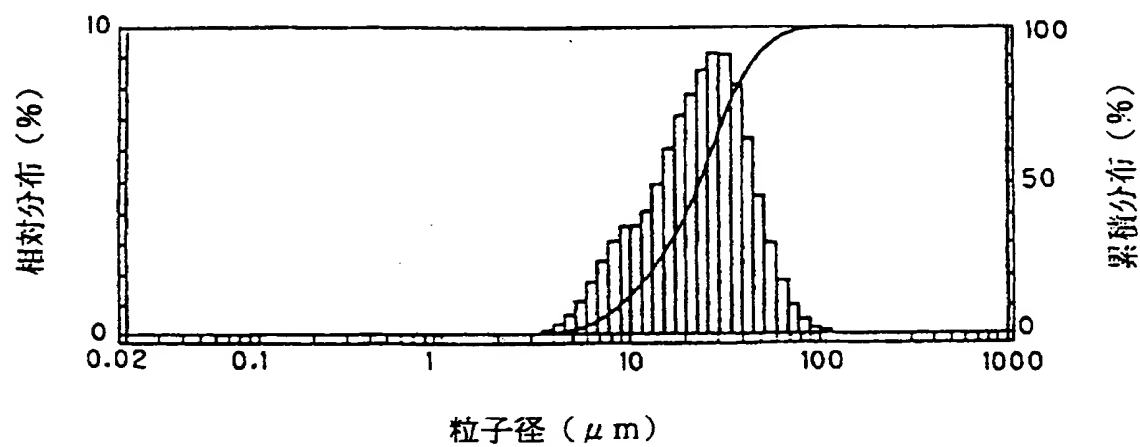


WO 96/19239

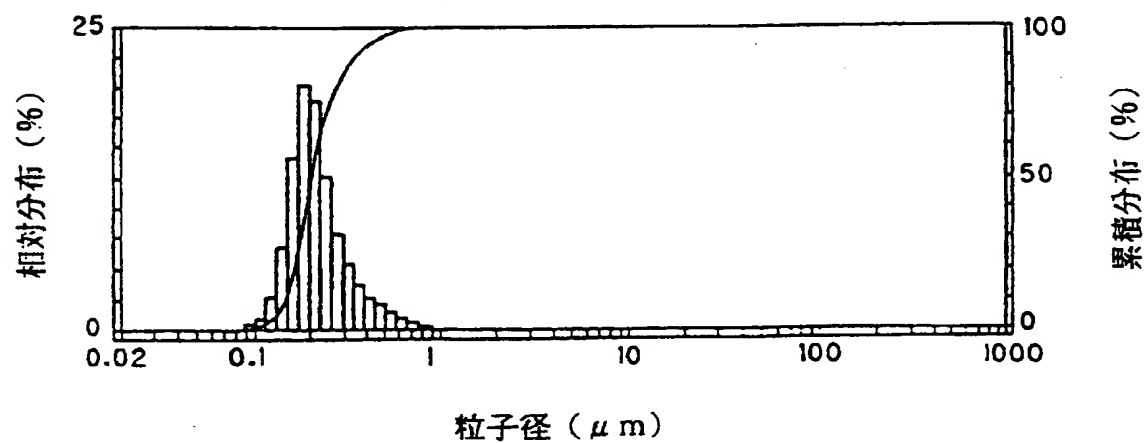
PCT/JP95/02611

2 /

第3図

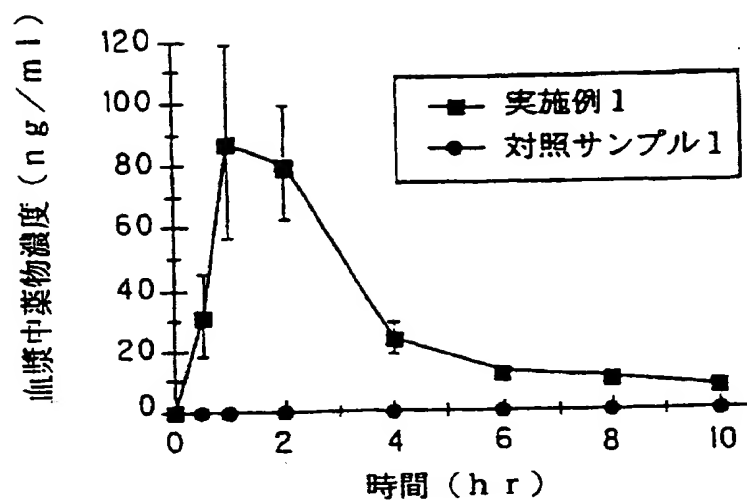


第4図

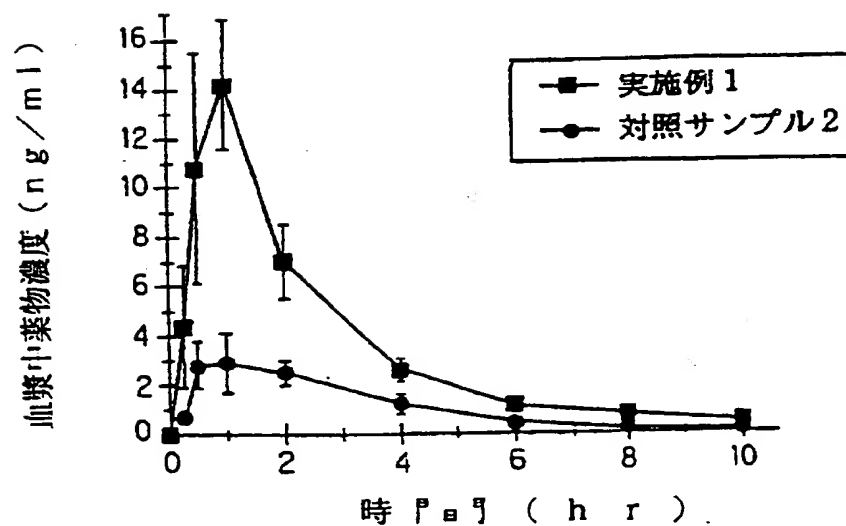


3. /

第5図



第6図

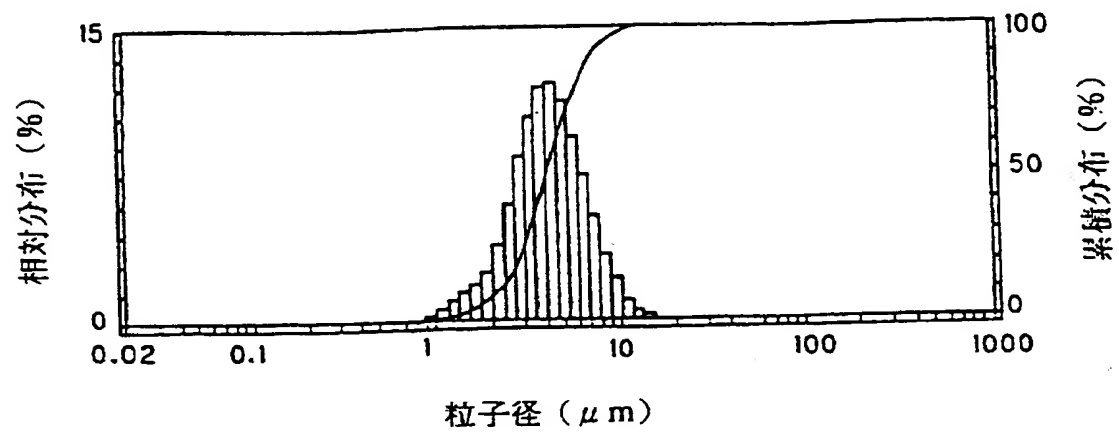


WO 96/19239

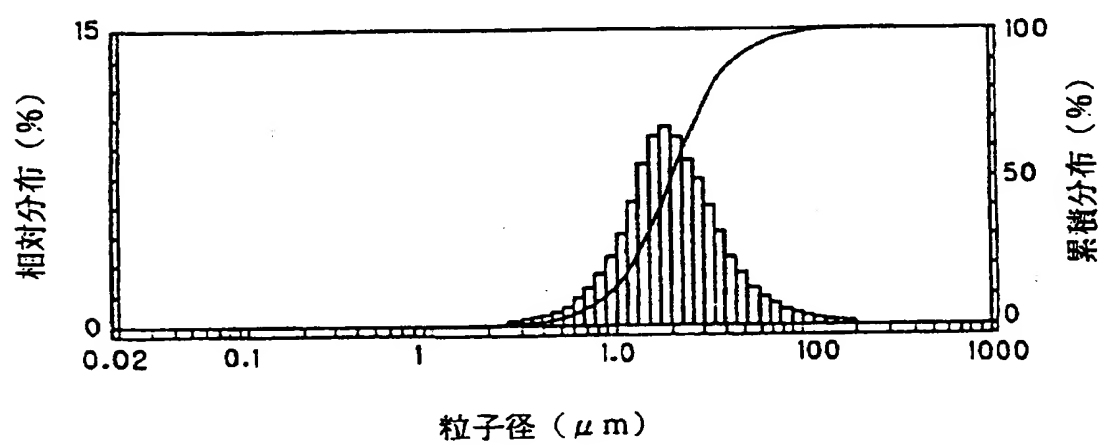
PCT/JP95/02611

4. /

第 7 図



第 8 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02611

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K45/00, A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K45/00, A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 2-237913, A (Daito Koeki), September 20, 1990 (20. 09. 90)	1 - 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
March 20, 1990 (20. 03. 90)Date of mailing of the international search report
April 16, 1996 (16. 04. 96)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP

95/02611

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A 61K 45/00, A 61K 47/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A 61K 45/00, A 61K 47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 2-237913, A (大東交易), 20. 9月. 1990 (20. 09. 90)	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 03. 90

国際調査報告の発送日

16.04.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見秀紀

4 C

8 4 1 5

電話番号 03-3581-1101 内線

3454

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)